# Virusinfektionen bei zytostatisch behandelten Kindern

## Durchseuchungsstudien mit Respirationsviren, Masern-, Mumps- und Rötelnvirus und $HB_sAG$ mit klinischen Beobachtungen

Brigitte Klotz

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0016

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor Prof. Dr. Klaus Betke

# Virusinfektionen bei zytostatisch behandelten Kindern

## Durchseuchungsstudien mit Respirationsviren, Masern-, Mumps- und Rötelnvirus und $HB_sAG$ mit klinischen Beobachtungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brigitte Klotz

aus
München

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter | Prof. Dr. P. Feller |
| Mitberichterstatter | Prof. Dr. K. Betke |
| Dekan | Prof. Dr. W. Spann |
| Tag der mündlichen Prüfung | 3. Dezember 1981 |

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Gliederung

I. Einleitung

II. Eigene Untersuchungen
1. Patienten und Kriterien der Überwachung
2. Methodik
3. Ergebnisse
Serologische Untersuchungen
a) Durchseuchung und Infektionen
b) Verlauf der nachgewiesenen Virusinfektionen
Klinische Untersuchungen
c) Infektionshäufigkeit, Abhängigkeit von Therapiephasen. Häufigkeit von Virus-, Bakterien- und Pilzinfektionen
d) Todesfälle: Häufigkeit und Ursachen
4. Zusammenfassung der Ergebnisse

III. Diskussion

IV. Zusammenfassung

V. Literaturverzeichnis

## I. Einleitung

Maligne Erkrankungen, vor allem bestimmte Malignome des Kindesalters, werden in zunehmendem Maß erfolgreich behandelt. Der vor allem durch Strahlenbehandlung und zytostatisch wirksame Chemotherapie erreichbaren Lebensverlängerung und, in manchen Fällen, der Chance auf Heilung stehen schwerwiegende Nebenwirkungen und Komplikationen durch diese Behandlungsmaßnahmen gegenüber, z.B. die starke Verminderung der ständig sich regenerierenden Zellen des Knochenmarks: so sind Infektionen als weitaus häufigste Zwischenfälle unter immunsuppressiv wirksamer Therapie beschrieben worden.

Levine und Mitarbeiter (25) fanden in einer Studie über die Todesursachen bei Patienten mit malignen Erkrankungen des Blutbildungssystems in 90% der Fälle eine Infektion, eine Blutung oder beide Ursachen zusammen. In 69% war ausschließlich eine Infektion die Todesursache. Für 10% der Todesfälle waren sowohl Blutungen als auch Infektionen ursächlich. Eine vergleichbare Studie von Hersh und Mitarbeitern (15) über die Todesursachen bei 414 Patienten mit akuter Leukämie ergibt ähnliche Daten. In 70% der Todesfälle war eine Infektion allein oder zusammen mit Blutungen bzw. anderen nicht näher erläuterten Ursachen für den Tod der Patienten verantwortlich. Feld und Mitarbeiter (9) teilen 51% Infektionen als Todesursache bei 231 untersuchten Lymphompatienten mit.

In den genannten Studien wird der Anteil der Virusinfektionen nur mit bis zu 4% der Gesamtzahl der Infektionen angegeben und ist damit sehr gering im Ver-

gleich zu den 96 bis 100%, die auf Bakterien und Pilze entfallen. Diese geringe Rate an Virusinfektionen ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die beschriebenen Patienten nur im terminalen Verlauf ihrer Erkrankung erfaßt worden sind.

Bisher sind nur wenige Studien veröffentlicht worden, die durch regelmäßige Kontrollen an Patienten unter immunsuppressiver Behandlung das Risiko und den Verlauf von Virusinfektionen, etwa einer größeren Anzahl verschiedener Viren mit gleichem oder ähnlichem klinischem Verlaufsbild (Respirationsviren), untersucht haben (27, 29). Meist beschränken sich die Berichte auf sehr eng abgegrenzte Patientengruppen - die am häufigsten untersuchten Kinder unter zytostatischer Therapie sind die Leukämiepatienten - oder auf Untersuchungen, die nur einzelne oder wenige Erreger zum Gegenstand haben. Der größere Teil der Literatur setzt sich ausschließlich mit den klinischen Aspekten der Infektionen auseinander, manchmal ohne einen Erregernachweis zu führen.

Verhältnismäßig oft beschrieben sind Infektionen mit Viren der Herpesgruppe (Herpes simplex, Varizella-Zoster, Zytomegalovirus und Epstein-Barr-Virus), während über die Bedeutung der respiratorischen Viren bei zytostatisch Behandelten kaum Literatur vorliegt. Nach Levine und Mitarbeitern (25) sind die Herpesviren hauptsächlich verantwortlich für schwere Komplikationen und tödliche Infektionsausgänge. Infektionen zeigen häufig atypische oder disseminierte Verläufe. Infektionen mit respiratorischen Viren (Rhino- und Adenoviren) sowie mit Enteroviren, Mumps- und Rötelnvirus wird dagegen auch unter zytostatischer Therapie

eine untergeordnete Bedeutung beigemessen (25). Sie scheinen weder häufiger aufzutreten noch schwerer zu verlaufen als bei sonst gesunden Kindern. Schwerwiegende Komplikationen sind jedoch möglich bei Infektionen mit Hepatitis B und mit Masern. Hier sind atypische Verläufe ohne Exanthem mit Riesenzellpneumonie und tödlichem Ausgang beschrieben (6, 31).

Für die vorliegende Arbeit wurden Kinder mit verschiedenen Leukämien und Tumoren, die alle unter intensiver zytostatischer Therapie standen, über einen längeren Zeitraum zur Erfassung der Infektionshäufigkeit und des Verlaufs klinisch beobachtet. Es fanden in kurzen Zeitabständen Laboruntersuchungen zum Nachweis von Virusinfektionen statt. Das Spektrum der untersuchten Viren umfasste Influenza- und Parainfluenzaviren, Adeno- und Respiratory-Syncytial-Viren (RS-Viren), Masern-, Mumps- und Rötelnvirus sowie das Hepatitis B-Oberflächenantigen ($HB_sAG$). Wegen seiner Bedeutung für die Erkrankungen des Respirationstraktes im Kindesalter wurde außerdem Mykoplasma pneumoniae in die Untersuchung einbezogen. Ziel der Arbeit war die Prüfung der Gefährdung immunsuppressiv behandelter Kinder durch Virusinfektionen und gegebenenfalls die Feststellung einer Abhängigkeit der Infektionshäufigkeit bzw. -verläufe von der Intensität der Bestrahlungs- und Chemotherapie.

An derselben Patientengruppe wurde auch die Bedeutung von Infektionen mit Viren der Herpesgruppe geprüft (7).

## II. Eigene Untersuchungen

### Patienten und Kriterien der Überwachung

Zwischen dem 1. Dezember 1976 und dem 31. Januar 1978 wurden insgesamt 82 Kinder mit malignen Erkrankungen unter zytostatischer Therapie in ihrem klinischen Krankheitsverlauf beobachtet und regelmäßig virologisch-serologisch untersucht. Es handelte sich um 43 Leukämie- und 39 Tumorpatienten. Alle Kinder waren wegen ihrer Erkrankung in stationärer und ambulanter Betreuung durch die onkologische Abteilung der Münchner Universitätskinderklinik. Die Überwachung der Kinder dauerte bis zu ihrem Ausscheiden aus der Therapie oder ihrem Tod.

Wenn möglich, wurden die Kinder unmittelbar nach Diagnosestellung und mit Beginn der Therapie aufgenommen. Das trifft für alle ab Ende 1976 neu diagnostizierten Patienten zu, die sämtlich überwacht wurden. Ein Teil der Kinder, vor allem Leukämiepatienten, kam im Rezidiv und mit wiedereinsetzender intensiver Therapie zur Beobachtung. Eine weitere große Gruppe wurde in Remission unter Erhaltungstherapie einbezogen. Die genaue Verteilung der Patienten auf die genannten Gruppen wird in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1: Status der Patienten zu Beginn der Überwachung

| Diagnosegruppe | Leukämien | Tumoren |
|---|---|---|
| Überwachung mit Therapiebeginn | 18 | 10 |
| Überw. im frischen Rezidiv | 5 | 5 |
| Überw. in Remission | 20 | 24 |
| Gesamtzahl der Patienten | 43 | 39 |

Während der Beobachtungszeit erlitten in jeder Diagnosegruppe 5 Kinder ein neues Rezidiv und mußten wieder einer intensiven Chemotherapie unterzogen werden.

Die Mehrzahl der Leukämiepatienten litt an akuter lymphatischer Leukämie, bei den Tumoren war das Spektrum der Diagnosen vielfältiger (Tabelle 2).

Tabelle 2: Diagnoseschlüssel

| Leukämien | | Tumoren | |
|---|---|---|---|
| Akute lymphatische L. | 36 | Rhabdomyosarkom | 7 |
| Akute myeloische L. | 4 | M. Hodgkin | 6 |
| Chronisch-myeloische L. | 1 | Osteosarkom | 5 |
| Smouldering L. | 1 | Medulloblastom | 5 |
| Undifferenzierte L. | 1 | Wilms-Tumor | 5 |
| | | Lymphosarkom | 4 |
| | | Histiozytäre Tum. | 3 |
| | | Neuroblastom | 2 |
| | | Ewing Sarkom | 1 |
| | | Pinealoblastom | 1 |
| Gesamtzahl | 43 | Gesamtzahl | 39 |

46 der 82 Patienten waren Knaben, 36 Mädchen. Das Durchschnittsalter lag für beide Gruppen bei etwa 9 Jahren. Bei den Leukämien waren Knaben und Mädchen nahezu in gleicher Zahl vertreten, bei den Tumoren überwogen mit 25 gegenüber 14 weiblichen Patienten die Knaben deutlich (Tabelle 3).

Die Patienten der Leukämiegruppe waren recht gleichmäßig über alle Altersstufen verteilt, die Tumorpatienten dagegen waren zu etwa 2 Dritteln zwischen 8 und 16 Jahren, nur zu etwa einem Drittel unter 8 Jahren. Für beide Gruppen fanden sich die meisten Patien-

ten jeweils in den Altersstufen von 4 bis 6 Jahren und von 10 bis 12 Jahren.

Tabelle 3: Einteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht

| | Durchschnittsalter | Geschlecht | |
|---|---|---|---|
| Leukämien | 8.9 Jahre | 21 Knaben | 22 Mädchen |
| Tumoren | 9.4 Jahre | 25 Knaben | 14 Mädchen |

Die Überwachung der Patienten umfaßte den klinischen Krankheitsverlauf unter Berücksichtigung der zytostatischen Therapie und aller sonstigen Behandlungsmaßnahmen und regelmäßige virologisch-serologische Untersuchungen auf Influenza-, Parainfluenza-, Adeno- und RS-Viren, Masern-, Mumps- und Rötelnvirus, $HB_sAG$ sowie auf Mykoplasma pneumoniae. Bei entsprechendem Verdacht wurden außerdem noch Antikörper gegen Polio-, Picorna- und Arboviren und gegen Pneumocystis carinii bestimmt.

Für die klinischen Ergebnisse wurden die Ambulanzblätter und, im Fall des stationären Aufenthalts, die dort geführten Krankengeschichten der Patienten ausgewertet. Auf die folgenden Symptome wurde besonders geachtet: alle Erscheinungsformen respiratorischer Infektionen ausgehend von unklarem Fieber, Husten und Schnupfen, Grippe mit Müdigkeit und Kopfschmerz, Otitis, Sinusitis, Tonsillitis, Krupp, Bronchitis und Pneumonie; ferner Enteritis, Konjunktivitis, Exantheme, Parotitis, Orchitis, Meningitis und Enzephalitis. In Ergänzung zur $HB_sAG$-Diagnostik wurden pathologische Leberwerte und Hepatomegalien festgestellt. Die Erkrankungen des Respirationstraktes wurden entspre-

chend dem klinischen Bild in eine der drei Kategorien leichter, mittelschwerer oder schwerer Luftwegsinfekt eingeordnet (Tabelle 9). Als schwere Infekte waren Pneumonien, als mittelschwere Bronchitiden, Krupp und zahlreiche weitere respiratorische Infekte mit längerem Krankheitsverlauf einzustufen.

Die beiden folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Dauer der Beobachtung und die Durchführung der serologischen Untersuchungen (Tabelle 4) sowie über die Überwachungszeit und die Zahl der untersuchten Patienten in den einzelnen Therapiephasen (Tabelle 5).

Tabelle 4: Überwachungszeit und Durchführung der virologischen Diagnostik (Durchschnittswerte)

| Diagnosegruppe | Leukämien | Tumoren |
|---|---|---|
| Patientenzahl | 43 | 39 |
| Überwachung pro Patient | 7.5 Monate | 6.3 Monate |
| Zahl d. Seren pro Patient | 4 | 4 |
| Abstand d. Serumkontrollen | 8 Wochen | 7 Wochen |

Der Überwachungszeitraum betrug für die 43 Leukämiepatienten insgesamt 325 Monate und für die 39 Tumoren 247 Monate, die sich unterschiedlich auf die Therapiephasen verteilen (Tabelle 5).

Die meisten Kinder wurden während Erhaltungstherapie beobachtet, eine relativ große Anzahl in mehreren Phasen oder im gesamten Behandlungsverlauf. Entsprechend war die Überwachungszeit bei etwa zwei Dritteln der Leukämie- und der Hälfte der Tumorpatienten länger als 6 Monate, bei einzelnen Kindern (5 Leukämien und 4 Tumoren) sogar etwas länger als ein Jahr.

Tabelle 5: Überwachungszeit (in Monaten) und Anzahl der untersuchten Patienten in den Therapiephasen

| Leukämien | Zeitraum | Anzahl d. Patienten i. d. Therapiephasen | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (Re-)Induktion/Intensiv | 42 Mon. | 8 | 10 | 1 | 8 | -- | | |
| Bestrahlung | 8 Mon. | 8 | -- | 1 | - | -- | | |
| Erhaltung | 275 Mon. | 8 | 10 | - | - | 16 | | |
| Gesamtzahl | 325 Mon. | 8 | 10 | 1 | 8 | 16 | | 43 |

| Tumoren | Zeitraum | Anzahl d. Patienten i. d. Therapiephasen | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intensiv | 40 Mon. | 8 | 6 | 2 | - | - | -- | |
| Bestrahlung | 16 Mon. | 8 | - | 2 | 1 | 4 | -- | |
| Erhaltung | 191 Mon. | 8 | 6 | - | - | 4 | 18 | |
| Gesamtzahl | 247 Mon. | 8 | 6 | 2 | 1 | 4 | 18 | 39 |

Die Beobachtungszeiten in den Therapiephasen (Tabelle 5) wurden für die einzelnen Patienten nach den im Überwachungszeitraum gültigen Behandlungsschemen ermittelt. Die Chemotherapie begann mit einer Induktionsphase und anschließender Intensivbehandlung bei den Leukämien bzw. der Intensivtherapie bei den Tumoren. Die etwa vierwöchige Induktionsphase bei den Leukämien wurde ebenso wie die Intensivphase der Leukämien und der Tumoren (6 Wochen) als Kombinationsbehandlung mit 4 Medikamenten durchgeführt. Die Tumorintensivtherapie wurde bei ungenügender Remission wiederholt, im Rezidivfall bei den Leukämien eine Reinduktion durchgeführt. In den meisten Fällen der sich bei Leukämien und einigen Tumoren anschließenden Strahlenbehandlung wurde die Chemotherapie zur Unterstützung weitergeführt, sodaß die Ergebnisse der Bestrahlungsphase nicht ausschließlich auf die Strahlentherapie zu beziehen sind. Nach Erreichen einer Remission schloß sich für unterschiedlich lange Zeit (6 Monate bis 2 Jahre bei den Tumoren bzw. Dauer der Gesamttherapie bei den Leukämien etwa 2 1/2 Jahre) eine Erhaltungstherapie an, mit deren Abschluß die Kinder aus der virologischen Routineüberwachung ausschieden.

Methodik

Das bereits erwähnte serologische Untersuchungsprogramm umfaßte die Komplementbindungsreaktion (KBR) für die Influenzavirusstämme $A_2$ (Asia), A/England und B (Massachusetts), die Parainfluenzastämme 1, 2 und 3 und die RS- und Adenoviren. Nur bei entsprechendem klinischem Verdacht wurden mit der KBR Antikörper gegen Poliovirus 1, 2 und 3, Picorna- und Arboviren und gegen Pneumocystis carinii bestimmt. Routinemäßig wurde außerdem nach komplementbindenden Antikörpern gegen Mykoplasma pneumoniae gesucht. Gleichfalls an allen Patientenseren wurden der Hepanosticontest zur Bestimmung von $HB_sAG$, der Rötelnhämagglutinationshemmtest und die Immunfluoreszenzfärbung auf Masern- und Mumpsvirus durchgeführt, die Ig M-Immunfluoreszenzfärbung zum Nachweis einer akuten Rötelninfektion dagegen nur bei klinischem Hinweis.

Komplementbindungsreaktion (KBR): Die KBR wurde als Mikromethode unter Verwendung von je 0,025 ml als Reaktionseinheit durchgeführt. Mit den 30 Minuten lang bei 56° C inaktivierten Seren wurden in Veronalpuffer Verdünnungsreihen hergestellt, diese mit Antigen und Komplement, jeweils in Gebrauchsverdünnung, versetzt und 12 bis 18 Stunden bei 4° C inkubiert. Bei jedem Test wurden eine Serumkontrolle der Patientenseren auf Antikomplementarität, positive Kontrollseren, Komplementkontrollen und je ein Kontrollansatz für das hämolytische System und die Schaferythrozyten mitgeführt. Nach Zugabe des hämolytischen Systems, das zu gleichen Teilen aus einer 1,5%igen Schaferythrozytensuspension und Meerschweinchenambozeptor in Endverdünnung von 1:1000 bestand, wurden die Serumplatten insgesamt 1 Stunde

bei 37° C inkubiert. Nach kurzer Kühlstellung waren die Ergebnisse ablesbar. Titer von 1:8 und höher wurden als positiv bewertet, ein vierfacher Titeranstieg als beweisend für eine akute Infektion betrachtet.

Immunfluoreszenztest (IFT): Auf vorbereitete Objektträger (Beschichtung mit infizierter Zellsuspension) wurde das Patientenserum in einer Verdünnung von 1:10 (Masern, Mumps) bzw. 1:5 (Röteln Ig M) aufgebracht. Im ersten Reaktionsschritt erfolgte die Bindung von im Patientenserum vorhandenen Antikörpern an spezifisches Antigen. Die hierfür benötigte Inkubationszeit betrug 3 Stunden bei Zimmertemperatur in einer feuchten Kammer. Anschließend wurden die Objektträger zweimal 15 Minuten lang gewaschen. Im zweiten Reaktionsschritt wurden die Antigen-Antikörper-Komplexe durch Reaktion mit fluoreszenzmarkiertem Anti-Human-Globulin nachgewiesen, das in einer Verdünnung von 1:10 (Masern, Mumps) bzw. 1:4 (Röteln Ig M) zur Anwendung kam. Die Inkubationszeit bei 37° C in einer feuchten Kammer betrug 1 1/2 Stunden. Nach zweimal 15 Minuten Waschen wurden die Objektträger getrocknet, und das Ergebnis war fluoreszenzmikroskopisch abzulesen. Zur Sicherung der Ergebnisse wurden ein positives und ein negatives Kontrollserum mitgeführt.

Rötelnhämagglutinationshemmtest (Röteln-HAH-Test): Der Röteln-HAH-Test beruht auf der Eigenschaft spezifischer Antikörper, die durch bestimmte Viren auslösbare Agglutination von Erythrozyten zu hemmen. Der Test wurde als Mikrotitertest mit 0,025 ml Substrat als Reaktionseinheit durchgeführt. Die Seren wurden zur Absorption unspezifischer Antikörper mit 0,25%igem Kaolin und einer 50%igen Erythrozytensuspension vorbehandelt, an-

schließend 30 Minuten bei 57° C inaktiviert. Die Serumverdünnungsreihen wurden mit je 4 Einheiten Rötelnantigen und 0,25%iger Erythrozytensuspension versetzt. Für jedes Patientenserum war eine antigenfreie Serumkontrolle, ferner je Testansatz ein positives und negatives Kontrollserum, eine Antigenkontrolle und eine Erythrozytenkontrolle mitzuführen. Nach mehrstündiger Kühlstellung war das Ergebnis ablesbar. Ein Titer von 1:8 oder höher wurde als positiv bewertet, ein vierfacher Titeranstieg galt als beweisend für eine akute Infektion.

Hepanosticon-Test: Der Hepanosticon-Test ist ein qualitativer Test zum Nachweis von $HB_sAG$. Ist in einem Testserum $HB_sAG$ vorhanden, so kommt es durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion zur Agglutination von Schaferythrozyten, die mit Antikörper gegen $HB_sAG$ beladen sind. Dazu wurden 0,01 ml Patientenserum mit 0,5 ml Erythrozytensuspension 3 Stunden erschütterungsfrei bei Zimmertemperatur inkubiert. Das Ergebnis war unmittelbar abzulesen.

Virusisolierungen: Als Ergänzung zur regelmäßigen serologischen Untersuchung wurde bei klinischem Verdacht auf eine Virusinfektion der Nachweis des Erregers durch Isolierung aus entsprechendem Untersuchungsmaterial versucht. Insgesamt wurden 12 Stuhl-, 26 Urin- und 10 Liquorproben sowie 32 Rachenabstriche bzw. -spülflüssigkeiten gewonnen. Jeweils 0,2 ml der genannten Materialien wurden mit Penicillin, Streptomycin, Gentamycin und Nährmedium auf verschiedene Gewebekulturen gebracht. Liquor wurde steril ohne Zusätze verarbeitet, bei Stuhlproben und Rachenabstrichen wurde Nystatin zugesetzt. Virusvermehrung war durch den zytopathischen

Effekt auf die Zellkulturen feststellbar; die Identifizierung erfolgte im Neutralisationstest mit spezifischem Immunserum.

## Ergebnisse

### Serologische Untersuchungen: Durchseuchung und Infektionen

Die serologische Untersuchung ergab für beide Diagnosegruppen und alle Virusstämme eine gleichbleibende oder, in überwiegender Zahl, deutlich ansteigende Durchseuchung im Beobachtungszeitraum (Tabelle 6).

Es bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Leukämie- und den Tumorpatienten. Der Anteil seropositiver Patienten war bei den Tumoren für fast alle Viren zwar etwas höher als bei den Leukämien, jedoch ist diese Differenz mit Ausnahme des Serotyps A/England der Influenzaviren, der Parainfluenzaviren und von $HB_sAG$ unwesentlich.

Die Influenzaviren wurden mit 20-45% positiven Patienten wesentlich häufiger nachgewiesen als die Parainfluenzaviren mit etwa 5-35%. Etwa die Hälfte der Patienten hatte Antikörper gegen mehr als einen Influenzaserotyp, etwa ein Sechstel gegen mehr als einen Serotyp der Parainfluenzaviren. Adenoantikörper waren bei 20-30% vorhanden; die Durchseuchung mit RS-Viren und Mykoplasma pneumoniae war mit etwa 10% bzw. 3% Seropositiven sehr gering. Knapp zwei Drittel der Patienten wiesen Antikörper gegen Röteln und Masern auf; viele der für Masern positiven Kinder waren geimpft. Der Anteil der Mumps-Positiven lag geringfügig über 40%. $HB_sAG$ wurde nur in der Tumorgruppe bei insgesamt 4 Patienten nachgewiesen.

Antikörper gegen die fakultativ untersuchten Erreger (Polio-, Picorna- und Arboviren sowie Pneumocystis ca-

Tabelle 6: Anzahl der seropositiven Patienten und reziproke Mittelwerte der Antikörpertiter zu Beginn und im Verlauf der Untersuchung und serologisch gesicherte Virusinfektionen

a) Leukämiepatienten (n=43)

| | Anzahl der seropositiven Patienten | | | | Antikörpertiter | | Ges. Virusinfektionen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Zu Beginn | | Im Verlauf | | Zu Beginn | Im Verlauf | |
| | Anzahl | In % | Anzahl | In % | | | |
| $A_2$(Asia) | 6 | 14 | 8 | 19 | 8.9 | 9.5 | |
| A/England | 11 | 26 | 12 | 28 | 8.5 | 8.2 | |
| Infl. B | 12 | 28 | 19 | 44 | 11.3 | 10.4 | |
| Parainfl. 1 | 1 | 2 | 2 | 5 | 8.0 | 8.0 | |
| 2 | - | - | 5 | 12 | --- | 8.0 | |
| 3 | 1 | 2 | 10 | 23 | 8.0 | 14.2 | 1 |
| RS-Viren | 1 | 2 | 3 | 7 | 8.0 | 9.5 | |
| Adenoviren | 6 | 14 | 12 | 28 | 16.0 | 16.4 | 2 |
| Mykoplasma | - | - | 1 | 2 | --- | 16.0 | |
| Röteln | 26 | 60 | 26 | 60 | 117.8 | 160.9 | 1 |
| Masern | 26 | 60 | 26 | 60 | --- | --- | |
| Mumps | 15 | 35 | 18 | 42 | --- | --- | 3 |
| $HB_sAG$ | - | - | - | - | --- | --- | |

Tabelle 6: (Fortsetzung)

b) Tumorpatienten (n=39)

| | Anzahl der seropositiven Patienten | | | | Antikörpertiter | | Ges. Virusinfektionen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Zu Beginn | | Im Verlauf | | Zu Beginn | Im Verlauf | |
| | Anzahl | In % | Anzahl | In % | | | |
| $A_2$(Asia) | 6 | 15 | 11 | 28 | 8.9 | 9.3 | |
| A/England | 15 | 38 | 18 | 46 | 9.6 | 9.8 | |
| Infl. B | 11 | 28 | 17 | 44 | 10.9 | 9.7 | |
| Parainfl. 1 | - | - | 6 | 15 | --- | 9.7 | |
| 2 | 2 | 5 | 9 | 23 | 8.0 | 13.6 | |
| 3 | 5 | 13 | 13 | 33 | 9.2 | 12.8 | 1 |
| RS-Viren | 1 | 3 | 4 | 10 | 8.0 | 11.9 | |
| Adenoviren | 5 | 13 | 8 | 21 | 9.2 | 13.6 | |
| Mykoplasma | 1 | 3 | 1 | 3 | 8.0 | 8.0 | |
| Röteln | 21 | 54 | 22 | 56 | 77.7 | 98.4 | 1 |
| Masern | 25 | 64 | 25 | 64 | --- | --- | |
| Mumps | 16 | 41 | 16 | 41 | --- | --- | |
| $HB_sAG$ | 3 | 8 | 4 | 10 | --- | --- | 4 |

rinii) konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Bei den meisten Patienten lagen die mit der KBR bestimmten Titer für die Respirationsviren und Mykoplasma pneumoniae in einem Bereich zwischen 1:8 und 1:16 und waren nicht dauernd nachweisbar. Die Durchschnittswerte der Antikörpertiter, die wie die Durchseuchungsraten jeweils mit den Erstseren der Patienten für den Beginn und allen folgenden Seren für den Verlauf der Überwachung (logarithmisch) errechnet wurden, sanken nur in 3 Fällen geringfügig ab, blieben zweimal konstant und wiesen im übrigen steigende Tendenz auf. Es bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Titermittelwerten der Leukämien und der Tumoren.

Die Antikörpertiter gegen Röteln lagen, methodisch bedingt (HAH-Test), wesentlich höher als die mit der KBR bestimmten und blieben während der Überwachungszeit, meist sogar ohne Titerschwankung, konstant zwischen 1:16 und 1:512 für die Tumoren bzw. 1:1024 für die Leukämien. Die Durchschnittstiter stiegen in beiden Diagnosegruppen während der Untersuchung an, wobei allerdings, wie auch bei den Respirationsviren und Mykoplasma pneumoniae, die Infektionstiter in die Berechnung des Verlaufswertes miteingingen.

Die Differenz der Seropositiven zwischen Beginn und Verlauf der Überwachung entspricht nicht der Anzahl der nachgewiesenen Virusinfektionen (Tabelle 6), da die Mehrzahl der Patienten keine infektbeweisenden Titeranstiege zeigte. Mehrfach gingen den Antikörpertiteranstiegen klinische Infektionen mit passender Symptomatik voraus, die jedoch weder serologisch noch durch direkten Virusnachweis gesichert werden konnten.

Diese geringen Titeranstiege nach Infektionen betrafen alle Respirationsviren und Mykoplasma pneumoniae.

Die Durchseuchungszahlen der Tabelle 6 umfassen bei Leukämien und Tumoren einen Altersbereich von einem bis 16 Jahren. Bei Aufschlüsselung der seropositiven Patienten auf verschiedene Altersgruppen ließ sich sowohl für die Respirationsviren und Mykoplasma pneumoniae als auch für Röteln, Masern und Mumps keine auffällige Häufung feststellen (Tabelle 7). Bei den Tumoren waren seropositive Patienten für alle Viren in fast allen Altersstufen vorhanden, bei den Leukämien war die Verteilung nicht in derselben Weise gleichmäßig, da auch die Durchseuchungsraten insgesamt niedriger lagen. Beiden Gruppen gemeinsam war die steigende Tendenz bei der Anzahl seropositiver Patienten mit zunehmendem Alter. Für Röteln, Masern und Mumps wurden in der Altersgruppe von 13 bis 16 Jahren Durchseuchungsraten zwischen knapp unter 60% und 90% erreicht (Tabelle 7).

Während der Beobachtungszeit konnte dreizehnmal der serologische Nachweis für eine Infektion mit den untersuchten Viren erbracht werden.

Es handelte sich um 2 Infektionen mit Parainfluenza 3, 2 mit Adenoviren, 2 Röteln- und 3 Mumpsinfektionen sowie bei 4 Patienten um den Nachweis von $HB_sAG$.

Die mit der KBR bestimmten Infektionstiter (Parainfluenza 3 und Adenoviren) fielen rasch wieder auf Werte um 1:16, nur ein Leukämiepatient mit einem Titeranstieg auf 1:256 (gegen Adenoviren) blieb für etwa 6 Monate nahezu durchgehend mit einem Wert von 1:128 positiv. Die beiden Rötelninfektionen (1 Tumor-, 1 Leukämiepatient) wurden durch Titeranstieg in Verbindung mit dem

Tabelle 7: Anzahl der im Beobachtungsverlauf seropositiven Patienten in den verschiedenen Altersstufen

| | Leukämien | | | | | Tumoren | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Altersstufen | 1-4J. | 5-8J. | 9-12J. | 13-16J. | Gesamt | 1-4J. | 5-8J. | 9-12J. | 13-16J. | Gesamt |
| Patientenzahl | 9 | 13 | 12 | 9 | 43 | 7 | 7 | 13 | 12 | 39 |
| $A_2$(Asia) | | 4 | 1 | 3 | 8 | 1 | 3 | 2 | 5 | 11 |
| A/England | 2 | 5 | | 5 | 12 | 1 | 2 | 9 | 6 | 18 |
| Infl. B | 4 | 5 | 4 | 6 | 19 | 2 | 4 | 5 | 6 | 17 |
| Parainfl. 1 | 1 | | | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 6 |
| 2 | 1 | 2 | | 2 | 5 | 2 | 1 | 3 | 3 | 9 |
| 3 | 1 | 4 | 1 | 4 | 10 | 3 | 1 | 4 | 5 | 13 |
| RS-Viren | 1 | 1 | 1 | | 3 | | | 1 | 3 | 4 |
| Adenoviren | 3 | 3 | 3 | 3 | 12 | 2 | | 2 | 4 | 8 |
| Mykoplasma | | 1 | | | 1 | | | | 1 | 1 |
| Röteln | 2 | 7 | 9 | 8 | 26 | 2 | 3 | 10 | 7 | 22 |
| Masern | 6 | 5 | 8 | 7 | 26 | 2 | 4 | 10 | 9 | 25 |
| Mumps | 1 | 7 | 5 | 5 | 18 | 1 | 3 | 4 | 8 | 16 |
| $HB_sAG$ | | | | | -- | | | 4 | | 4 |

Nachweis spezifischer Ig M-Antikörper diagnostiziert. Drei Mumpsinfektionen betrafen nur Leukämiekinder, während $HB_sAG$ ausschließlich bei Tumorpatienten vorhanden war. Bei keinem der $HB_sAG$-positiven Kinder ließ sich ein sicherer Zusammenhang mit etwa vorausgegangenen Bluttransfusionen herstellen. Drei von ihnen hatten überhaupt keine Transfusion erhalten, ein Patient erhielt Blut im Intervall zwischen zwei positiven Seren.

Bei 7 Tumorpatienten ebenso wie bei 34 Leukämien mit gesicherter Transfusionsanamnese wurde $HB_sAG$ im Beobachtungszeitraum nicht nachgewiesen.

Verlauf der nachgewiesenen Virusinfektionen

Die dreizehn serologisch gesicherten Virusinfektionen betrafen Leukämien und Tumoren zahlenmäßig etwa in gleicher Weise (Tabelle 6); sie konnten in allen Therapiephasen nachgewiesen werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Virusinfektionen in den verschiedenen Patientengruppen und Therapieabschnitten (Die Patienten sind in der Tabelle und im Text durch die Anfangsbuchstaben der Vor- und Zunamen gekennzeichnet)

| Therapiephase | Leukämien | Tumoren |
|---|---|---|
| Induktion/ Intensiv | Adeno (FA) | $HB_sAG$ (DT) |
| | | $HB_sAG$ (HB) |
| Bestrahlung | Parainfluenza 3 (AB) | |
| Erhaltung | Adeno (DL) | Parainfl. 3 (TA) |
| | Röteln (EM) | Röteln (MR) |
| | Mumps (DL) | $HB_sAG$ (JK) |
| | Mumps (TH) | $HB_sAG$ (UW) |
| | Mumps (SB) | |

Bei den Leukämien entfielen 3 Infektionen auf Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (Patientin EM: Röteln) und chronisch-myeloischer Leukämie (Patient DL: Adeno- und Mumpsinfektion), 4 auf Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (Patient FA: Adeno, Patientinnen AB, TH und SB: Parainfluenza 3 und 2 Mumpsinfektionen).

Die Adenoinfektion in der Induktionsphase (Patient FA, 2-jährig) zeigte das klinische Bild eines Krupp mit Temperaturen um 39° C. Die Infektion mit Parainfluenza 3 (Patientin AB, 10 Jahre alt) verlief als sehr hohes Fieber um 40° C mit wenig ausgeprägter Symptomatik von Seiten des Respirationstraktes. Die Patientin hatte

im Zeitraum von 2 Wochen vor der Infektion bis zu ihrer Manifestation Leukozytenzahlen unter 1000/$mm^3$ gehabt. Die Strahlentherapie wurde nicht unterbrochen.

Während der Erhaltungstherapie hatte ein 5-jähriger Patient mit chronisch-myeloischer Leukämie (Patient DL) in kurzem Abstand (innerhalb 10 Wochen) zunächst eine Adeno-, anschließend eine Mumpsinfektion. In beiden Fällen wurde die Therapie unterbrochen. Das klinische Bild war für Adenoviren insofern untypisch, als keine Beteiligung der Atemwege festzustellen war. Ein unklares Exanthem führte zur klinischen Verdachtsdiagnose Masern, die sich serologisch nicht bestätigen ließ. Im entsprechenden Zeitraum erfolgte ein fünfstufiger, somit infektbeweisender Titeranstieg der komplementbindenden Adeno-Antikörper auf 1:256. Die Mumpsinfektion verlief kurz und komplikationslos als Parotitis mit Beteiligung der zervikalen und submandibulären Lymphknoten und Halsschmerzen.

Die beiden anderen Mumpsinfektionen in der Erhaltungsphase (Patientinnen TH, 4-jährig und SB, 15-jährig) verliefen nicht unter dem Bild einer Parotitis, sondern einmal als mittelschwerer Luftwegsinfekt mit Husten und Fieber, in dessen Verlauf die Chemotherapie nicht abgesetzt werden mußte, zum anderen als etwa 2 Wochen dauernde abakterielle Meningitis (Liquorbefund: 29 Zellen: 91% Granulozyten, 9% Monozyten), die eine Therapieunterbrechung erforderlich machte.

Die Diagnose einer Rötelninfektion (Patientin EM, 13 Jahre alt, akute myeloische Leukämie unter Erhaltungstherapie) beruhte auf dem Nachweis von spezifischen Ig M-Antikörpern in der Phase des nur zweistufigen Titeranstieges von 1:256 auf 1:1024. Da es sich um die

beiden ersten Serumkontrollen von dieser Patientin handelte, konnte der Titer nicht vom Ausgangswert ab verfolgt werden. Die Patientin hatte kein Exanthem, sondern einen mittelschweren, hochfieberhaften Infekt des Respirationstraktes mit den Hauptsymptomen Bronchitis,Müdigkeit und Kopfschmerz. Röntgenaufnahmen der Nasennebenhöhlen und der Lunge ergaben keine weiteren Befunde. Die Therapie wurde kurzfristig unterbrochen. Aus der Vorgeschichte der Patientin war eine mehrere Jahre zurückliegende angebliche Rötelninfektion bekannt. Diese Angaben und die Tatsache, daß die Erkrankung nicht den typischen exanthematischen Verlauf nahm, lassen es möglich erscheinen, daß es sich hier um eine Rötelnreinfektion mit geringem Antikörperanstieg bei schon vorher positivem Serum gehandelt haben könnte. Ein Irrtum bei der vor Jahren nur klinisch gestellten Diagnose ist ebenfalls nicht auszuschließen.

Bei den Tumorpatienten verlief die Parainfluenza 3-Infektion (Patient TA, 11 Jahre alt, Pinealoblastom) unter Erhaltungstherapie symptomlos, die Rötelninfektion bei einer 2-jährigen Patientin (MR) mit Histiozytose zeigte keine Komplikationen, aber einen protrahierten Verlauf. Zusammen mit dem Auftreten eines kleinfleckigen Exanthems am Stamm wurden Angina, Lymphadenitis und mäßiges Fieber registriert. Nach Abklingen dieser Symptome hatte die Patientin noch zwei weitere Fieberanstiege bei unverändert bestehendem Exanthem, das sich erst nach etwa 10 Wochen ganz zurückbildete. Der Antikörpertiter wurde mit 1:256 positiv, Ig M-Antikörper waren nachweisbar. Die Patientin erhielt in 14-tägigen Abständen Vinblastininjektionen.

Die für $HB_sAG$ positiven Patienten befanden sich teils

in Intensiv-, teils in Erhaltungstherapie. Eine 9-jährige Patientin mit Lymphosarkom (DT) war zu Beginn der Therapie bereits bei der Erstuntersuchung positiv. Die Anamnese gab keinen Hinweis auf eine Hepatitis B oder auf Transfusionen bis zum Beginn der malignen Erkrankung. Die Transaminasen waren bei Diagnosestellung nicht erhöht. Der zweite Patient unter Intensivtherapie (HB, 11 Jahre alt) hatte ebenfalls ein Lymphosarkom als Grunderkrankung. Bei ihm waren die Transaminasen mäßig erhöht auf 37 (SGOT) bzw. 62 (SGPT). Es bestand der Verdacht auf Hepatitis, jedoch war auch nicht auszuschließen, daß der Enzymanstieg therapieabhängig zustandegekommen war. Die Hepatomegalie von 6 cm ließ sich bei Berücksichtigung der Grunderkrankung nicht eindeutig im Sinne einer Hepatitisdiagnose verwerten. Eine Transfusion erhielt der Patient im Intervall zwischen den beiden positiven Seren. Zwei Patienten unter Erhaltungstherapie (JK, M.Hodgkin und UW, Medulloblastom, beide 11 Jahre alt) waren ebenfalls mit einem bzw. zwei von mehreren untersuchten Seren positiv. Bei keinem der Patienten bestand klinischer Verdacht auf Hepatitis, die Transaminasen waren nicht erhöht, es waren keine Transfusionen den fraglichen Seren vorausgegangen. Im Zeitraum, in dem $HB_sAG$ im Serum nachgewiesen werden konnte, bot also nur ein Patient Anzeichen einer Leberaffektion, drei weitere blieben völlig unauffällig. Bei keinem der Patienten mußte die Chemotherapie unterbrochen werden.

Keine der beschriebenen Virusinfektionen führte zu einer lebensbedrohlichen Situation oder gar zum Tod. Protrahierte oder atypische Verläufe waren unabhängig von der Aggressivität der therapeutischen Maßnahmen zu beobachten, stumm verlaufende Infektionen kamen vor.

Klinische Untersuchungen: Infektionshäufigkeit, Abhängigkeit von Therapiephasen. Häufigkeit von Virus-, Bakterien- und Pilzinfektionen

Wie schon im Abschnitt "Kriterien der Überwachung" beschrieben, wurden alle klinischen Symptome registriert, die durch die regelmäßig untersuchten Viren ausgelöst worden sein konnten. Bakterien- und Pilzinfektionen mit der gleichen Symptomatik wurden in den folgenden Zusammenstellungen ebenfalls berücksichtigt und in ihrer Häufigkeit und Auswirkung mit den Virusinfektionen verglichen.

Infektionen waren in allen Therapieabschnitten bei den Leukämien wesentlich häufiger als bei den Tumoren. Besonders auffällig sind die Unterschiede bei den leichten und mittelschweren Luftwegsinfekten und bei Fieber unklarer Genese (Tabelle 9).

Fieber, Exantheme und pathologische Leberwerte gingen nur insoweit in die Zahlen der Tabelle 9 ein, als sie weder der Grunderkrankung noch therapeutischen Maßnahmen eindeutig zuzuordnen waren, sondern eine Infektion als ursächlich angesehen werden mußte. Der Erregernachweis ließ sich jedoch nicht in allen Fällen führen.

Auf Grund der unterschiedlichen Überwachungsdauer für die Leukämie- und Tumorpatienten (Tabelle 5) sind die absoluten Infektionszahlen (Tabelle 9) nicht für einen unmittelbaren Vergleich geeignet. Für die beiden Diagnosegruppen wurde daher in jeder Therapiephase die Infektionshäufigkeit, bezogen jeweils auf einen Monat der Überwachungszeit, anhand der Infektionsraten der

Tabelle 9: Klinische Infektionssymptome in den verschiedenen Therapieabschnitten

| Diagnosegruppe | Leukämien | | | | Tumoren | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Therapiephasen | Ind/Intensiv | Bestrahlung | Erhaltung | Gesamt | Intensiv | Bestrahlung | Erhaltung | Gesamt |
| Leichter Luftwegsinfekt | 19 | 6 | 88 | 113 | 6 | 3 | 46 | 55 |
| Mittlerer Luftwegsinf. | 13 | 3 | 37 | 53 | 2 | | 14 | 16 |
| Pneumonie | 3 | | 2 | 5 | 1 | | 4 | 5 |
| Konjunktivitis | | | 1 | 1 | | | 2 | 2 |
| Unklares Fieber | 3 | 2 | 4 | 9 | | 1 | 2 | 3 |
| Enzephalitis/Meningitis | | | 4 | 4 | | | 1 | 1 |
| Exanthem | | | 11 | 11 | 1 | 1 | 4 | 6 |
| Parotitis/Orchitis | | | 1 | 1 | | 1 | | 1 |
| Enteritis | 6 | 1 | 4 | 11 | 8 | 1 | 5 | 14 |
| Pathologische Leberwerte | 1 | | 5 | 6 | 1 | 1 | 3 | 5 |
| Gesamtzahl | 45 | 12 | 157 | 214 | 19 | 8 | 81 | 108 |

Tabelle 9 errechnet; die Beobachtungszeiten in den einzelnen Therapieabschnitten wurden der Tabelle 5 entnommen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittlere Infektionshäufigkeit für jeweils einen Monat der verschiedenen Therapieabschnitte (Anzahl der Infektionen/Monat)

| Therapiephase | Leukämien | Tumoren |
|---|---|---|
| Ind./Intensiv | 1.1 | 0.5 |
| Bestrahlung | 1.5 | 0.5 |
| Erhaltung | 0.6 | 0.4 |
| Gesamtzeit | 0.7 | 0.4 |

Die durchschnittliche Infektionsrate lag bei den Leukämien für die Gesamtüberwachungszeit nahezu doppelt so hoch wie bei den Tumorpatienten. Während bei diesen in den einzelnen Therapiephasen keine unterschiedlichen Infektionsraten feststellbar waren, lag bei den Leukämien unter Induktion und Intensivtherapie bzw. während der Bestrahlung die Infekthäufigkeit etwa doppelt so hoch wie unter Erhaltungstherapie (Tabelle 10).

Am häufigsten von Infektionen betroffen waren die Atemwege. 171 der 214 Infekte der Leukämien und 76 der 108 bei den Tumoren entfielen auf diesen Bereich.

9 der 10 klinisch diagnostizierten Pneumonien wurden radiologisch gesichert, fünfmal gelang die ätiologische Klärung. Drei Pneumonien waren bakteriell (Pseudomonas, Streptokokken, Pneumokokken) verursacht, eine durch Candida albicans, eine durch ein Virus der Herpesgruppe, Zytomegalovirus (Elsner, 7). Bei vier der fünf ungeklärten Infektionen waren Bakterien als Ursache sehr wahrscheinlich, da sich die Patienten unter antibioti-

scher Behandlung rasch erholten, eine Pneumonie schien Folge einer (serologisch nicht gesicherten) Varizelleninfektion zu sein. Für die mittelschweren und leichten Luftwegsinfekte wurden verschiedene Bakterienstämme (Pseudomonas, Staphylokokkus aureus und Pneumokokken), Candida und einige Virusstämme (Zytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, Adenoviren, Röteln-, Mumps- und Parainfluenza 3-Virus) gefunden. Bronchitiden und respiratorische Infekte mit gering ausgeprägter Symptomatik (Husten und Schnupfen meist mit mäßigen Temperaturerhöhungen) wurden am häufigsten diagnostiziert. Vor allem betroffen waren die Leukämiepatienten (Tabelle 9).

Im Zusammenhang mit den Atemwegserkrankungen standen fünf Todesfälle, vier betrafen Leukämiepatienten unter Intensivtherapie (Tabelle 13; Abschnitt:"Todesfälle").

Für Fieberschübe waren zweimal Staphylokokken sowie Parainfluenza 3, Rötelnvirus, Zytomegalovirus und Herpes simplex-Virus jeweils in Einzelfällen verantwortlich. Häufig zu beobachten waren Temperaturanstiege unmittelbar nach Injektion der Zytostatika oder im Zusammenhang mit ausgeprägten Leukopenien oder Blastenschüben bzw. wenn bei rascher Progredienz die maligne Erkrankung therapierefraktär geworden war. Diese Fieberverläufe sind nicht in den Zahlen der Tabelle 9 enthalten.

Jeweils eine Parotitis und eine Meningitis bei den Leukämien waren durch Mumpsvirus verursacht, drei Enzephalitiden waren möglicherweise Folge von Infektionen mit Herpes simplex- bzw. Varizellavirus (Elsner, 7). Für ein unklares Exanthem waren Adenoviren, für

die Enteritiden bei den Leukämiepatienten in zwei Fällen Salmonellen, einmal eine Candidainfektion verantwortlich.

Als Erklärung für pathologische Leberwerte (SGOT und SGPT) wurde für einen Leukämiepatienten unter Intensivtherapie eine Infektion mit Zytomegalovirus nachgewiesen, bei einem Tumorpatienten in der selben Therapiephase $HB_sAG$ gefunden. Bei einer Leukämiepatientin bestand der Verdacht auf Hepatitis, sie blieb jedoch seronegativ für $HB_sAG$ und Zytomegalovirus. Weitere Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

In der Mehrzahl der Fälle (die Zahlen sind nicht in Tabelle 9 aufgelistet) waren pathologische Leberwerte therapiebedingt vor allem durch hoch dosiertes Methotrexat, Asparaginase und Cytosin-Arabinosid.

Hepatitis B-Infektionen nach Transfusion kamen während der Beobachtungszeit nicht vor.

Für das untersuchte Symptomspektrum (Tabelle 9) wurden Viren insgesamt häufiger als Erreger gefunden als Bakterien. Pilzinfektionen waren selten (Tabelle 11). Es ist aber anzunehmen, daß Bakterien in einem wesentlich höheren Maß als Auslöser von Infektionen vor allem des Respirationstraktes gefunden worden wären, wenn zu ihrem Nachweis vergleichbare Routineuntersuchungen wie im Rahmen dieser Studie für Viren durchgeführt worden wären.

Infektionen der Atemwege wurden nicht ausschließlich oder vorwiegend von den dafür typischen Virusstämmen, den Influenza-, Parainfluenza-, Adeno- und RS-Viren, sondern in etwa dergleichen Häufigkeit von Viren der Herpesgruppe verursacht. In einigen Fällen erschien

Tabelle 11: Erregernachweis für die klinischen Infektionen (Zusammenstellung aus Tabelle 9)

| Leukämien | Infektionen | Gelungener Nachweis | Bakterien | Resp.V. | HerpesV. | Pilze |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ind./Intensiv | 45 | 10 | 5 (5) | 1 | 3 | 1 (1) |
| Bestrahlung | 12 | 5 | 1 (1) | 1 (1) | 2 (1) | 1 |
| Erhaltung | 157 | 11 | 4 | 5 | 2 | - |
| Leuk. Gesamt | 214 | 26 | 10 (6) | 7 (1) | 7 (1) | 2 (1) |

| Tumoren | Infektionen | Gelungener Nachweis | Bakterien | Resp.V. | HerpesV. | Pilze |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Intensiv | 19 | 1 | - | 1 | - | - |
| Bestrahlung | 8 | - | - | - | - | - |
| Erhaltung | 81 | 6 | 1 | 1 | 4 | - |
| Tum. Gesamt | 108 | 7 | 1 | 2 | 4 | - |
| Patienten Gesamt | 322 | 33 | 11 (6) | 9 (1) | 11 (1) | 2 (1) |

Anmerkung: 1. Bei den Erregernachweisen in Klammern angefügt ist die Zahl der Infektionen mit vorausgehender Leukopenie (unter 1000/$mm^3$). 2. Der Nachweis der Herpesviren wurde übernommen aus der Arbeit von Elsner (7).

der Verlauf der Infektionen mit Herpesviren schwerer als der der Infektionen mit Respirationsviren (Elsner, 7). Viermal gelang der serologische Infektionsnachweis (Parainfluenza 3 und $HB_sAG$ bei der Tumorgruppe), ohne daß klinische Symptome bei den Patienten faßbar gewesen wären. Aus diesem Grund erscheinen nur neun der 13 serologisch diagnostizierten Virusinfektionen von den eigenen Untersuchungen in Tabelle 11. Klinisch stumme Infektionen mit Herpesviren gab es nicht.

Die bakteriellen Infektionen verliefen siebenmal als Erkrankungen der Atemwege und jeweils zweimal unter dem Bild einer Enteritis bzw. lediglich eines Fieberschubes. Ursache waren zweimal Mischinfektionen und im übrigen Einzelinfektionen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Erreger der bakteriellen Infektionen (n=11)

| | |
|---|---|
| Staphylokokkus aureus | 3 |
| Pseudomonas (+Streptokokken) (+Grampositive Kokken) | 3 |
| Pneumokokken | 2 |
| Salmonellen | 2 |
| Enterokokken | 1 |

Die Pilzinfektionen verursachten ebenfalls Affektionen des Respirationstraktes und bei einem Patienten gleichzeitig eine Enteritis. Es handelte sich beide Male um Candidainfektionen.

Virus- und Pilzinfektionen nach Leukopenie (Leukozyten unter $1000/mm^3$) kamen vereinzelt vor (Tabelle 11), bakteriellen Infektionen gingen dagegen in über 50% Leukopenien voran. Es waren ausschließlich Leukämiepatienten während der Induktions- und Intensivphase bzw. unter Bestrahlungstherapie betroffen. Eine Pilz- und

drei Bakterieninfektionen nach Leukopenie endeten tödlich (Tabelle 13).

Während Virusinfektionen in den beiden Patientengruppen in etwa gleicher Anzahl vorkamen, waren Bakterien- und Pilzinfektionen bei den Leukämien überproportional häufig (Tabelle 11).

Trotz geringerer therapeutischer Möglichkeiten verliefen die Virusinfektionen insgesamt unkomplizierter als die Bakterien- und Pilzinfektionen. Ein Aussetzen der zytostatischen Chemotherapie blieb meist die einzige Maßnahme. Eine spezifisch antivirale Therapie wurde nur in Einzelfällen bei besonders schwerwiegender Erkrankung (Pneumonie, Enzephalitis) nach Infektion mit Herpesviren durchgeführt (Elsner, 7). Prophylaktische Maßnahmen gegen Virusinfektionen bestehend in rechtzeitiger Verabreichung von Gammaglobulin oder Immunglobulin bei sicherer oder wahrscheinlicher Inkubation mit Röteln, Masern oder Mumps wurden mehrfach erfolgreich durchgeführt.

Todesfälle: Häufigkeit und Ursachen

Die Todesrate während der Überwachungszeit lag für beide Gruppen bei etwa 20%.

Die durchschnittlichen Überlebenszeiten ab Diagnosestellung wichen nicht wesentlich voneinander ab, jedoch war bei den Leukämiepatienten die Schwankungsbreite viel größer. Drei Patienten hatten lange Überlebenszeiten um etwa 30 bis zu 38.8 Monaten. Fünf Patienten dagegen überlebten die Diagnosestellung nur um maximal 2 1/2 Monate. Bei diesen Patienten handelte es sich hauptsächlich um Kleinkinder.

Die Leukämiepatienten starben zu knapp 80% während der Phase der Induktion und Intensivtherapie, die Tumorpatienten nur unter Erhaltungstherapie. Drei Tumorpatienten wurden wenige Wochen vor dem Tod aus der Therapie genommen, da ein desolater Krankheitszustand erreicht und keine Reaktion mehr auf die Therapie festzustellen war. In beiden Gruppen gab es Todesfälle nur während Phasen ausschließlicher Chemotherapie, nicht unter Bestrahlung.

Fünf der neun Leukämiepatienten verstarben an Infektionen meist der Atemwege (4 Pneumonien!), denen in zwei Fällen eine Pseudomonas-, einmal eine Candidasepsis zugrunde lag. Einmal wurden Pseudomonas und Streptokokken aus dem Respirationstrakt nachgewiesen. In allen fünf Fällen waren extreme Leukopenien vorausgegangen (Tabelle 13). Bei einem Patienten wurde die toxische Wirkung von Methotrexat als Todesursache angeschuldigt, in den drei weiteren letztlich nicht geklärten Fällen ist auf Grund von Blutbild und klinischer Beobachtung einmal eine Blutung, zweimal eine Infektion

Tabelle 13: Todesfälle während der Überwachungszeit

| | Leukämien | Tumoren |
|---|---|---|
| Patientenzahl | 9 (7 Knaben, 2 Mädchen) | 7 (5 Knaben, 2 Mädchen) |
| Durchschnittsalter | 7.4 Jahre | 10.7 Jahre |
| Diagnosen | 8 ALL, 1 AML | 4 Medulloblastom, 1 Neuroblastom, 1 Osteosarkom, 1 Lymphosarkom |
| Status zu Beginn d. Überwachung | 5 Neuerkr. 2 Rezidiv 2 Remission | 1 Neuerkr. 2 Rezidiv 4 Remission |
| Überlebenszeit ab Diagnose | 14.0 Monate (0.5-38.8) | 18.6 Monate (14.0-30.0) Medulloblastome 16.2 Monate |
| Therapiephase bei Todeseintritt | 7 Ind/Intensiv (2 Reinduktion) 2 Erhaltung | 4 Erhaltung, 3 aus der Therapie genommen |
| Todesursache | 4 Sepsis (1 Candida, 2 Pseudomonas, 1 ohne Erreger)<br>1 Pneumonie (Pseudomonas Streptokokken)<br>1 Methotrexattoxizität<br>3 unklare Todesfälle (2 Infektion, 1 Blutung wahrscheinlich) | 1 Sepsis (ohne Erreger)<br>1 Luftwegsinfekt<br>1 Blutung bei Operation<br>4 progredienter Tumor und Metastasen |
| Leukopenien (unter $1000/mm^3$) | 8 (4 Sepsis, 1 Pneumonie) | |

wahrscheinlich.

Anders ist der Anteil der Todesursachen bei den Tumorpatienten: hier starben vier von sieben Patienten an der Progredienz der Grunderkrankung und den Folgen verbreiteter Metastasierung, ohne daß im terminalen Verlauf ein Infekt zu beobachten gewesen wäre. Ein Kind kam bei einer Operation ad exitum. Bei zwei Kindern war eine Infektion die Todesursache: eine Sepsis beruhte auf klinischer Diagnose (ohne Erregernachweis) und zeigte normale bis mäßig erhöhte Leukozytenwerte, ein schwerer Luftwegsinfekt konnte ebenfalls nicht ätiologisch geklärt werden.

Infektionen als Todesursache waren in neun von 16 untersuchten Fällen (Gesamtzahl der verstorbenen Leukämie- und Tumorpatienten) nachgewiesen oder wahrscheinlich und somit eine sehr ernstzunehmende Komplikation bei zytostatischer Therapie. In keinem Fall war eine Virusinfektion nachweisbar. Dreimal wurden Bakterien, einmal Candida gefunden. Die bevorzugte Eintrittspforte für schwere (und hier tödliche) Infektionen war der Respirationstrakt.

Der Schwerpunkt lag für die Leukämien auf der infektiösen Komplikation, für die Tumoren auf dem Fortschreiten der Grunderkrankung.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Serologische Untersuchungen

1. Leukämien und Tumoren zeigten keine wesentlichen Unterschiede bei Durchseuchungsraten und Antikörpertitern.
2. In beiden Patientengruppen war für fast alle untersuchten Viren und Mykoplasma pneumoniae im Verlauf der Überwachung ein Anstieg der Anzahl der seropositiven Patienten und der Antikörpertiter festzustellen.
3. Hinsichtlich der Durchseuchung mit Respirationsviren und Mykoplasma pneumoniae konnten keine altersbezogenen Häufungen gefunden werden.
4. Die Durchseuchung mit Röteln, Masern und Mumps stieg altersabhängig kontinuierlich an wie bei einer gesunden Population. Die 13- bis 16-Jährigen waren zu 70% und höher positiv.

Virusinfektionen

1. Infektionen mit den untersuchten Viren waren selten (insgesamt 13 serologisch gesicherte Erkrankungen). Mit 7 bzw. 6 Infektionen waren Leukämien und Tumoren etwa gleich häufig betroffen.
2. Der klinische Verlauf war viermal stumm, einmal protrahiert, jeweils in einigen Fällen untypisch bzw. unauffällig. Eine folgenlos verlaufende Meningitis war auf eine Mumpsinfektion zurückzuführen. Die Infektionen führten insgesamt nicht zu bedrohlichen Krankheitsbildern, sie heilten folgenlos aus.
3. Obwohl 34 Leukämie- und 7 Tumorpatienten ein- oder mehrfach Bluttransfusionen erhielten, wurde kein Fall von Hepatitis B registriert. Vier Tumorpatien-

ten ohne Transfusionsanamnese wurden positiv für $HB_sAG$.

Klinische Untersuchungen

1. Tumorpatienten wiesen in allen Therapiephasen die gleiche Infekthäufigkeit auf. Für Leukämiepatienten war das Infektionsrisiko während der Induktions-/Intensivtherapie und Bestrahlung etwa auf das Doppelte im Vergleich zu den Tumoren als auch zur Leukämieerhaltungstherapie erhöht.
2. Im Rahmen des untersuchten klinischen Symptomspektrums war der Respirationstrakt am häufigsten von Infektionen betroffen. Sowohl bei den Viren als auch bei den Bakterien standen Atemwegserkrankungen an erster Stelle der Symptomskala.
3. Für die untersuchten Infektionssymptome wurden Virusinfektionen (Respirations- und Herpesviren) häufiger festgestellt als bakterielle Infektionen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Untersuchung auf bakterielle Erreger nicht in gleicher Weise routinemäßig erfolgte, wie das für die Virusüberwachung der Fall war.
4. Im Vergleich mit den Viren der Herpesgruppe kommt den respiratorischen Viren sicher die geringere Bedeutung zu hinsichtlich der Infektionshäufigkeit und der Komplikationsrate (Elsner, 7).
5. Infektionen waren mit knapp 60% die häufigste (gesicherte oder anzunehmende) Todesursache. Es handelte sich in allen Fällen um als mittelschwer bis schwer einzustufende Infektionen der Atmungsorgane mit Übergang in eine bakterielle oder mykotische Sepsis. Virusinfektionen mit tödlichem Ausgang waren nicht festzustellen.

6. Die Leukämiepatienten verstarben überwiegend während der Induktions-/Intensivphase an Infektionen mit septischem Verlauf. Die Tumorpatienten verstarben unter Erhaltungstherapie (drei Patienten waren aus der Therapie genommen worden!) mehrheitlich an der progredient verlaufenden Grunderkrankung und der multiplen Metastasierung.
7. Todesfälle kamen nur während ausschließlicher Chemotherapie vor, nicht unter Bestrahlung.

## III. Diskussion

### Serologische Ergebnisse

Zum Vergleich der eigenen Ergebnisse zur Durchseuchung bei zytostatisch behandelten Malignompatienten wurden zwei Studien von Millian und Mitarbeitern (29) und Mc Beath und Harnden (27) herangezogen, die in gleicher Weise die Durchseuchung mit respiratorischen Viren, Masern, Mumps und Mykoplasma pneumoniae festgestellt haben (Tabelle 14). Beide Autorenteams arbeiteten mit der Komplementbindungsreaktion zur Bestimmung der Antikörpertiter; die Ergebnisse, die von Millian und Mitarbeitern (29) zitiert sind, beziehen sich auf junge Erwachsene zwischen dem 18. und 29. Lebensjahr mit M.Hodgkin und Lymphosarkom; Mc Beath (27) untersuchte

Tabelle 14: Vergleich der serologischen Untersuchungen von Millian (29) und Mc Beath (27) mit den eigenen Ergebnissen

| | Millian | Mc Beath | Eigene Ergebnisse | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Leukämien | Tumoren |
| $A_2$(Asia) | 50-60% | 41% | 19% | 28% |
| A/England | | | 28% | 46% |
| Infl. B | 50-70% | 21% | 44% | 44% |
| Parainfl. 1 | | | 5% | 15% |
| 2 | 0-10% | | 12% | 23% |
| 3 | 90-100% | | 23% | 33% |
| Adeno | 40-50% | 27% | 28% | 21% |
| RS-Viren | 50% | 27% | 7% | 10% |
| Masern | | 23% | 60% | 64% |
| Mumps | 40-50% | 34% | 42% | 41% |
| Mykoplasma | | 11% | 2% | 3% |

nur Leukämiepatienten, Altersangaben liegen nicht vor.

Für einige Viren besteht eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse. Besonders auffällig sind die für die eigenen Patienten relativ niedrigen Durchseuchungsraten für Parainfluenza 3 und RS-Viren und die im Vergleich hohe Rate für Masern, die durch Anwendung einer empfindlicheren Nachweismethode (IFT) bei den eigenen Untersuchungen erklärt werden kann.

In gleicher Weise wie in den zitierten Arbeiten (27, 29) und entsprechend allgemeinen epidemiologischen Erkenntnissen (12) zeigen auch die eigenen Ergebnisse, daß bei einem Vergleich der Parainfluenzaviren die Durchseuchung mit Parainfluenza 3 am höchsten ist.

Sprecher-Goldberger und Mitarbeiter (39) veröffentlichten bei einer Gruppe Tumorpatienten eine Durchseuchungsrate von 37% für Adenoviren. Die Untersucher bestimmten komplementbindende Antikörper. In der Patientengruppe betrug der Anteil der Kinder und Jugendlichen etwa 20%.

Die Vergleichswerte für Mumps (29, 27) zeigen etwa dieselbe Durchseuchung bei den eigenen Patienten, bei denen im Alter zwischen 13 und 16 Jahren für Masern und Mumps eine Durchseuchung zwischen 70 und 80% erreicht wurde, wie sie auch bei gesunden jungen Erwachsenen zu erwarten ist (12).

Die Zahl der für Röteln seropositiven Patienten lag bei 60% der überwachten Kinder. Der altersabhängige Durchseuchungsanstieg lag in dem durch epidemiologische Studien von Enders-Ruckle (8) und Nigro und Mitarbeitern (32) festgestellten Bereich.

Tabelle 15: Altersabhängige Durchseuchung mit Röteln bei Enders-Ruckle (8) und Nigro (32) und in den eigenen Ergebnissen

| Altersstufe | Enders-R. | Nigro | Eigene Ergebnisse |
|---|---|---|---|
| Bis 2 Jahre | 20% | 35% | 25% |
| Bis 6 Jahre | 37% | 40% | 37% |
| Bis 10 Jahre | 60% | --- | 69% |
| Bis 14 Jahre | 70% | 78% | 71% |
| Bis 20 Jahre | 82% | 84% | 80% |

In der Gruppe der 43 Leukämien wurde während der gesamten Überwachungszeit keine einzige Infektion mit Hepatitis B registriert, obwohl etwa 80% ein- oder mehrfach Transfusionen erhalten hatten. Vier Tumorpatienten waren zeitweise positiv für $HB_sAG$, wobei Transfusionen nicht in ursächlichem Zusammenhang standen. Für die Tumoren ergab sich eine Durchseuchung von 10% (Tabelle 6). Gleiche Ergebnisse wie für die Leukämiepatienten dieser Untersuchung veröffentlichten Palva und Raunio (33) und Langenhuysen und Mitarbeiter (24), die, allerdings für kleinere Tumor- und Leukämiegruppen, keinen Nachweis für $HB_sAG$ erbringen konnten. Teilweise in Übereinstimmung damit befinden sich Sutnick und Mitarbeiter (40), die für ein großes Patientenkollektiv aus Kanada, Finnland und Dänemark auch bei Patienten nach mehrfacher Transfusion kein $HB_sAG$ finden konnten. In einer Gruppe nordamerikanischer Patienten mit Leukämie und M.Hodgkin fanden sie für $HB_sAG$ eine Häufigkeit von 7.2%; wurden ausschließlich die transfundierten Patienten berücksichtigt, stieg der Anteil der Positiven auf 12.6%. Ein Vergleich mit nicht leukämischen, jedoch auch mehrfach transfundierten Patienten zeigte eine höhere Empfänglichkeit der Leukämiepatienten für Hepa-

titis B (67% persistierendes $HB_sAG$ gegenüber 13% bei Patienten nach einer Hepatitisinfektion). In einer weiteren Arbeit (41) wird die Häufigkeit von $HB_sAG$ bei verschiedenen Leukämieformen und M.Hodgkin zwischen 2.7% und 9.8% der untersuchten Patienten angegeben. Für Patienten bis zum 20. Lebensjahr lag der Anteil der Positiven wie in der eigenen Tumorgruppe bei 10% (Tabelle 6). Es fand sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Bluttransfusion und Infektion (41). Blumberg und Mitarbeiter (2) berichten über 11.4% $HB_sAG$-positive Patienten von 70 Leukämien mit Transfusionsanamnese. Diesen stellen sie 300 ebenfalls transfundierte, aber seronegative Patienten mit anderen Erkrankungen als Vergleichsgruppe gegenüber.

Alle Autoren verwendeten für den Nachweis von $HB_sAG$ denselben Test, die Mikroimmundiffusion.

10% positive Patienten in der eigenen Tumorgruppe stellen sicher, bei Berücksichtigung der fehlenden Transfusionsanamnese und im Vergleich mit anderen untersuchten Gruppen in Europa (33, 40), eine hohe Durchseuchung dar. Andererseits war die Überwachungszeit zu kurz, um ein erhöhtes Infektrisiko für die bislang nicht infizierten Leukämiepatienten ausschliessen zu können.

Im Lauf der klinischen Überwachung wurden mehrfach Infektionen der Luftwegsorgane registriert, in deren Folge Antikörperanstiege gegen respiratorische Viren beobachtet wurden, die jedoch nicht als infektionsbeweisend angesehen werden konnten. Diese Titeranstiege sind deshalb nicht bei den registrierten Infekten aufgeführt. Leukämie- und Tumorpatienten waren in gleicher Weise betroffen, ebenso wiesen beide Patientengruppen

keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Durchschnittstiter auf. Da in keinem Fall dieser Infektionen mit schwacher serologischer Reaktion eine Virusisolierung gelang, bleibt der Zusammenhang mit den nachfolgend zitierten immunologischen Ergebnissen (5, 12, 28, 36) spekulativ.

Antikörper gegen RS-Viren sind im allgemeinen auch postinfektiös niedrig, Adenoinfektionen ohne nachfolgenden Titeranstieg kommen vor (12). Isaac und Hitchcock (zitiert bei Silver, 36) beobachteten, daß Patienten mit einer Hypogammaglobulinämie von Virusinfektionen genesen können, ohne Antikörper zu produzieren. Borella und Webster (5) zeigten an insgesamt 42 Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie in Remission und unter Chemotherapie, daß sowohl die primäre als auch die sekundäre Immunantwort nach Impfung gegen Influenza bzw. nach Grippe-Infektion gehemmt war. Die primäre Reaktion war stärker betroffen, die Bildung von Ig G mehr behindert als die von Ig M. Serum-Ig G war herabgesetzt in 25% der Patienten, die sich in Remission befanden. Eine Arbeit von Mc Kelvey und Carbone (28) dagegen bestätigt diese Daten nur zum Teil. Bei 34 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (28 Kinder) fanden sie nur zu Beginn der Chemotherapie Änderungen in der Serumkonzentration von Ig G. Ig A und Ig M blieben von der Chemotherapie ganz unbeeinflußt. Bei anhaltender Therapie erreichte auch die Ig G-Konzentration nahezu wieder den vor Therapie gemessenen Ausgangswert. Zwei Studien von Silver (zitiert bei Silver, 36) und Heath und Mitarbeitern (14) haben die Antikörperproduktion nach Applikation verschiedener Impfstoffe (Masern und Influenza) untersucht und mit Kontrollpersonen verglichen. Dabei zei-

ten sich für Patienten mit akuter Leukämie normale, nicht verzögerte Antikörperbildung (36) und normale Titer bleibender Antikörper (14). Die Antikörperbildung bei Hodgkin-Patienten und anderen Leukämieformen war erniedrigt. In der Studie von Heath und Mitarbeitern (14) befand sich jedoch nur ein Teil der Patienten unter Therapie.

13 serologisch eindeutig nachgewiesene Virusinfekte in der eigenen Beobachtungsgruppe scheinen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen maligner Erkrankung, zytostatischer Therapie und einer geschwächten Antikörperbildung zu widerlegen. Drei dieser Infektionsnachweise fielen in die Phase zytostatischer Intensivtherapie.

Virusinfektionen

Virusinfektionen bei zytostatisch behandelten Kindern können einen sehr unterschiedlichen Verlauf nehmen. Todesfälle wurden beschrieben vor allem im Zusammenhang mit Viren der Herpesgruppe (19), Virushepatitis (37) und Masern (31, 23). Unauffällige Infektionen überwiegen bei Enteroviren (13), Mumps (21) und Röteln (37).

Im Rahmen der eigenen Arbeit wurden 13 gesicherte Virusinfektionen registriert. Sie umfassen Infektionen mit Adenoviren, Parainfluenza 3, Röteln, Mumps und $HB_sAG$. Keine der Infektionen verlief tödlich, jedoch wiesen einige protrahierte oder atypische Verläufe auf. Die Rötelninfektion einer Tumorpatientin verlief über nahezu drei Monate, dagegen war eine Parainfluenza 3-Infektion klinisch stumm. Ein Leukämiepatient unter Erhaltungstherapie hatte eine klassische Mumpsinfektion, ein weiterer untypischerweise einen mittelschweren Luftwegsinfekt, einmal wurde eine abakterielle Meningitis diagnostiziert. Eine Adeno-Infektion während Induktions- und Intensivtherapie verlief, was relativ selten beschrieben wird (12), als Krupp. Bei einer weiteren Adeno-Infektion stand nicht die respiratorische Symptomatik im Vordergrund, sondern ein Exanthem. Nur ein $HB_sAG$-positiver Patient wies klinische Zeichen einer Leberaffektion auf.

Leukämien und Tumoren waren in gleichem Maß betroffen. Im Gegensatz zu Heath (13) wurden zwar in den Therapiephasen unterschiedlich häufig Virusinfektionen beobachtet, es scheint dieses Ergebnis aber durch die geringe Gesamtzahl von Virusinfektionen beeinflußt zu sein. Unauffällige und atypische Infektionen kamen in

allen Therapiephasen gleichermaßen vor. Lebensbedrohliche Krankheitsverläufe wurden nicht registriert.

Die Influenzaviren scheinen für Patienten unter zytostatischer Therapie nicht wesentlich gefährlicher zu sein als für die gesunde Bevölkerung. Feldman und Mitarbeiter (10) berichten über 20 Fälle von Influenza-Infektion bei Kindern und jungen Erwachsenen unter Chemotherapie. Es wurden verschiedene Influenzastämme isoliert, eine serologische Kontrolle fand nicht statt. Die Autoren fanden keine primär ungewöhnlichen Verläufe, jedoch dauerte die Erkrankung doppelt so lange wie bei sonst gesunden Personen. Todesfälle waren nicht zu verzeichnen. Die Therapie mußte aber in 16 Fällen unterbrochen werden. Der Verlauf der Erkrankung war unabhängig von Art und Aktivität der Grunderkrankung oder der Dauer und Form der Therapie. Drei Komplikationen beruhten jeweils auf Superinfektion durch Bakterien. 17 Infektionen waren mit Lymphopenie, eine mit Granulopenie (unter $1000/mm^3$) verbunden. Housworth und Langmuir (18) verzeichneten einen geringfügigen Anstieg der Todesfälle bei Malignompatienten über die statistisch erwartete Anzahl hinaus während schwerer Influenzaepidemien. Die Abweichung war mit maximal 2-3% gering und während der milderen Epidemien statistisch nicht mehr signifikant.

Zur Notwendigkeit einer Grippeschutzimpfung bestehen unterschiedliche Meinungen bei den Autoren. Während Mayr und Mitarbeiter (26) eine Impfung grundsätzlich empfehlen, stehen Feldman und Mitarbeiter (10) einer Impfung eher skeptisch gegenüber. In dem Kollektiv von 20 Kindern mit Influenza-Infektion waren 6 Kinder trotz Impfung erkrankt. Eine serologische Bestimmung des

Impferfolges hatte nicht stattgefunden. Mayr und Mitarbeiter (26) haben Grippeimpfungen bei 120 Tumorpatienten unter Therapie durchgeführt und dabei keine ernsten Komplikationen und, abgesehen von zwei Fällen mit nachfolgender Pneumonie, keine Auswirkungen auf die Therapie gefunden. Ein ausreichender Antikörperanstieg wurde genauso häufig wie bei gesunden Personen festgestellt. Borella und Webster (5) geben für nicht geimpfte Patienten eine Infektionshäufigkeit von 45% an, für geimpfte 10%. Angesichts des geringen Risikos durch die Grippeschutzimpfung ist diese prophylaktische Maßnahme für Patienten mit geschwächter Immunabwehr zu empfehlen.

Über die anderen respiratorischen Viren ist relativ wenig Information vorhanden. Robbins und Mitarbeiter (34) berichten über vier 3 bis 11 Jahre alte Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie in Remission, die mit Methotrexat und Prednison aufrechterhalten wurde. Alle Kinder entwickelten einen schweren Luftwegsinfekt , teilweise mit Exanthem. In allen Fällen wurde die Pneumonie radiologisch gesichert. Zweimal wurden relativ niedrige Titeranstiege für RS-Viren, einmal für Mykoplasma pneumoniae gefunden, einmal wurde Parainfluenza 3 aus Urin und Nasenabstrich isoliert. Der Autor diskutiert die Frage, ob diese schweren Verläufe primär der Infektion oder den durch die Methotrexatbehandlung ausgelösten Veränderungen in der Lunge zuzuordnen sind. Freeman und Mitarbeiter (11) berichten neben drei Todesfällen durch Herpes, Virushepatitis und Zytomegalovirus auch in einem Fall von der Isolierung von Parainfluenza von einem Lungenaspirat bei interstitieller Pneumonie.

Ausschließlich unkomplizierte Infektionsverläufe wer-

den im Zusammenhang mit Röteln (37) und Mumps (20, 21, 37) berichtet.

Neben einer protrahierten Rötelninfektion bei der eigenen Tumorgruppe wurde noch eine Infektion oder fragliche Reinfektion bei einer Leukämiepatientin unter Erhaltungstherapie nachgewiesen. Eine präinfektiöse Serumkontrolle war nicht möglich. Die Patientin hatte eine mehrere Jahre zurückliegende Rötelnanamnese. Der Verlauf war untypisch (mittelschwerer Luftwegsinfekt), der Antikörperanstieg konnte nicht ganz verfolgt werden, Ig M-Antikörper waren schon im ersten Serum nachweisbar. Rötelnreinfektionen sind mehrfach beschrieben (8, 16, 17). Ein atypischer Verlauf und ein geringerer Titeranstieg bei einer Reinfektion wurden auch bei anderen Patienten beobachtet (8, 16, 17). Im Fall einer Reinfektion wäre der Nachweis von Ig M-Antikörpern allerdings ungewöhnlich, sodaß eine Neuinfektion doch wahrscheinlicher ist.

Maserninfektionen bei zytostatisch behandelten Patienten mit maligner Grunderkrankung können komplikationslos sein (21) oder, mehrfach beschrieben (6, 23, 31), unter dem Bild einer Riesenzellpneumonie zum Tode führen. Bei den eigenen Patienten wurde keine Infektion beobachtet. Die 8 von Breitfeld und Mitarbeitern, Jones und Mitus und Mitarbeitern beschriebenen Kinder (6, 23, 31) waren maximal 6 1/4 Jahre alt und hatten akute Leukämien in Remission. Jones (23) berichtet über einen Verlauf mit Riesenzellpneumonie ohne Exanthem und ohne Koplik'sche Flecken. Mitus und Mitarbeiter (31) berichten über 2 Todesfälle und 2 Überlebende nach Riesenzellpneumonie. Die überlebenden Patienten hatten rechtzeitig und ausreichend Gammaglobulin erhalten. Bei den

vier Patienten wurde entweder Virus noch längere Zeit nach der Infektion isoliert oder nur geringe Antikörperbildung gefunden. Breitfeld und Mitarbeiter (6) beschreiben drei Todesfälle, die erst sechs Wochen bis sechs Monate nach unauffälligen Maserninfektionen eintraten. Die Autopsien zeigten zweimal eine Riesenzellpneumonie, zweimal Zeichen einer subakut sklerosierenden Panenzephalitis. Ein Patient wies beide Befunde auf.

Eine Seroprophylaxe nach wahrscheinlicher Maserninkubation ist daher auf jeden Fall durchzuführen.

Klinische Ergebnisse

Die dargestellten klinischen Ergebnisse zeigen, daß Infektionen des Respirationstraktes am häufigsten vorkommen. Hierfür waren Bakterien und Pilze und Viren einschließlich der Viren der Herpesgruppe (7) in gleicher Weise verantwortlich.

Die meisten Autoren berichten vorwiegend über Pneumonien auf der Basis einer bakteriellen oder Pilzinfektion. Hughes (19) gibt als hauptsächliche Erreger für Pneumonie Pseudomonas, E. coli, St. aureus und disseminierte Candidainfektionen an. In nur 11 Fällen von 199 beobachteten Kindern beschreibt er Virusinfektionen aus der Herpesgruppe. Bei drei Patienten mit tödlichen Infekten während Remission fand er keine Bakterien oder Pilze, sondern Pneumocystis carinii. Sickles und Mitarbeiter (35) fanden nur Bakterien und Pilze im Zusammenhang mit Pneumonien, die im Rezidiv signifikant häufiger auftraten als in Remission.

Schwere Luftwegsinfekte sind auch häufig bei Patienten unter Erhaltungstherapie. Hughes (20) beobachtete 53 Pneumonien für eine (errechnete) Gesamtbeobachtungsdauer von 142 Jahren im Gegensatz zu nur 2 Pneumonien in einer therapiefreien Phase von gleicher Dauer. Die eigenen Beobachtungen ergaben für die Erhaltungstherapie der Leukämien 2 Pneumonien während einer Überwachungszeit von 23 Jahren, für dieselbe Phase der Tumoren 4 Pneumonien für eine Zeitspanne von 16 Jahren.

Iacuone und Mitarbeiter (22) beschreiben in 14% von 70 Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie schwere interstitielle Pneumonien 3 Wochen nach Beginn der ZNS-Prophylaxe in Form von Bestrahlung, intrathekalen

Methotrexatapplikationen und 6-Mercaptopurin als Dauertherapie. Einmal wurde Pneumocystis carinii identifiziert, neunmal erschien auf Grund des klinischen Bildes eine Virusinfektion wahrscheinlich. Nachweisversuche blieben aber ohne Ergebnis. In einer Vergleichsgruppe (Patienten in Remission) unter Erhaltungstherapie konnten die Autoren keine Pneumonien feststellen. Für die eigenen Patienten wurden während der Bestrahlung keine schweren Infektionsverläufe festgestellt.

Ergebnisse, die bestimmte Erreger oder Krankheitsverläufe einzelnen Therapiephasen zuordnen, können auf Grund der eigenen Erfahrung nicht bestätigt werden. Relativ erhöht gegenüber den Tumoren ist der Anteil der Infektionen insgesamt zu Beginn der Chemotherapie jedoch bei den Leukämien. Wolk und Mitarbeiter (42) fanden in ähnlicher Weise häufiger Fieberschübe während der Induktion und im Rezidiv als in Remission. Atkinson und Mitarbeiter (1) kamen bei der Untersuchung von 100 Fieberverläufen zu dem gleichen Ergebnis. Alle Fälle wiesen eine Neutropenie von unter 1000/$mm^3$ auf. Es gelang ihnen in etwa 40% der Fälle, eine Sepsis oder eine Pneumonie nachzuweisen. Silver (36) und Bodey und Mitarbeiter (3) konnten dagegen keine Korrelation zwischen Fieber unklarer Genese und Granulo- oder Lymphozytenwerten finden. Bodey zeigt jedoch Relationen zwischen Infektionen und Granulozytenwerten. Mit dem Abfallen der Granulozyten stieg die Infektionsdauer. Bei starkem Abfall nahmen nicht nur die Infekte insgesamt, sondern auch der Anteil der schweren Infekte zu. 72% der Infektionen bei Granulozytenwerten unter 100/$mm^3$ endeten tödlich. Die hauptsächlichen Todesursachen waren Sepsis, Pneumonie, disseminierter Pilzbefall und

Harnwegsinfekte. Dabei waren Therapiemaßnahmen wie Applikation von Antibiotika oder Antimykotika bei neutropenischen Patienten nur selten erfolgreich anzuwenden (4).

Die Todesursachen in den zwei Patientengruppen der eigenen Untersuchungen waren in unterschiedlichem Maß auf Infektionen zurückzuführen; insgesamt wurden sie in etwa 60% nachgewiesen oder auf Grund des klinischen Verlaufs für wahrscheinlich gehalten. Hersh und Mitarbeiter (15) berichten in 70% eine infektiöse Ursache, zum Teil kombiniert mit anderen möglicherweise zum Tod führenden Komplikationen. In 22% war eine Sepsis mit mehreren Keimen vorhanden. Feld und Mitarbeiter (9) stellten für Patienten mit M.Hodgkin eine todesursächliche Infektionsrate von 60%, für Patienten mit soliden Tumoren 46% fest. Simone und Mitarbeiter (37) teilen in einer Gruppe von 26 Kindern 23 nicht bakterielle Infekte als Todesursache mit. In der Hauptsache wurden Herpesvirus, Zytomegalovirus, Pneumocystis carinii (8 Patienten!) und Pilze nachgewiesen. Alle Todesfälle betrafen allerdings Patienten, die sich klinisch in Vollremission befanden. Die Autoren fanden keine Korrelation der terminalen Infektion mit schwerer Leukopenie. Die eigenen Ergebnisse widersprechen diesen Befunden gänzlich. Die überwiegend bakteriellen terminalen Infektionen waren, sofern durch Erregernachweis gesichert, alle mit schweren Leukopenien vergesellschaftet. Zu bestätigen ist dagegen die Mitteilung (37), daß die Radiotherapie in keine zeitliche Beziehung zum terminalen Krankheitsverlauf gebracht werden konnte.

Mirsky und Cuttner (30) führen 54% der Todesfälle aus dem eigenen Krankengut auf Infektion zurück. In 17% war Pilzinfektion die alleinige Ursache. Das klinische

Bild, das die Mehrzahl der Betroffenen bot (Pneumonie und Fieber unklarer Genese), erlaubte in keinem Fall eine sichere Diagnose vor dem Tod. Alle Patienten wiesen eine Granulozytopenie auf und waren im Vorverlauf mindestens 7 Tage lang mit Antibiotika behandelt worden. Der eigene Patient, der während der Induktions-/ Intensivphase an einer Candidasepsis verstarb, hatte zwar keine antibiotische Therapie erhalten, wies jedoch eine schwere Agranulozytose auf.

Singer und Mitarbeiter (38) stellten fest, daß Leukämie- und Lymphompatienten hauptsächlich an septischen Zwischenfällen verstarben. Eine höhere Mortalität beobachteten die Autoren für Rezidiv bzw. vorgerückten Krankheitsverlauf. Das gilt auch für die Leukämien dieser Studie. Patienten mit soliden Tumoren hatten eine auffallend niedrigere Mortalitätsrate insgesamt und waren nicht in gleicher Weise anfällig für möglicherweise letale Infektionen (38). Die geringere Infektionsrate im terminalen Krankheitsverlauf zeigt sich auch bei der hier beschriebenen Tumorgruppe.

## IV. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Häufigkeit und der Verlauf von Infektionen mit Respirationsviren, Masern-, Mumps- und Rötelnvirus sowie dem Erreger der Serumhepatitis bei Patienten unter zytostatischer Behandlung untersucht.

43 Leukämie- und 39 Tumorpatienten im Alter von zwei bis sechzehn Jahren unter immunsuppressiver Therapie wurden klinisch beobachtet und einer regelmäßigen virologisch-serologischen Kontrolle unterzogen.

Die serologischen Untersuchungen umfaßten (mit verschiedenen Methoden) Bestimmungen der Antikörpertiter gegen die bereits genannten Viren im Patientenserum. Die Ergebnisse wurden tabellarisch und deskriptiv dargestellt.

Die gesicherten Virusinfektionen waren bei Leukämien und Tumoren etwa gleich häufig. Unauffällige, untypische, protrahierte und auch stumme Verläufe wurden beobachtet. Eine Abhängigkeit der Virusinfektionen von den Therapiephasen war nicht zu erkennen.

Im Vergleich mit Infektionen durch Herpesviren waren die Erkrankungen durch Respirationsviren, das Masern-, Mumps- und Rötelnvirus sowie an Hepatitis B seltener und weniger schwer in ihrem Verlauf.

Todesfälle infolge Virusinfektion kamen nicht vor.

Leukämiepatienten erkrankten klinisch wesentlich öfter an Infektionen als Tumorpatienten.

Viren, die insgesamt etwas häufiger nachgewiesen wurden, und Bakterien verursachten in gleicher Weise vorwiegend Infektionen des Respirationstraktes.

Für 60% der verstorbenen Patienten war eine Infektion (Bakterien oder Pilze) die Todesursache. Leukämiepatienten starben häufiger an Infektionen als Tumorpatienten. Die Todesfälle betrafen die beiden Patientengruppen in unterschiedlichen Therapiephasen, jedoch immer unter ausschließlicher Chemotherapie.

## V. Literaturverzeichnis

1. Atkinson K, Kay HEM, Mc Elwain TJ:
Fever in the Neutropenic Patient
Brit Med J 3(1974):160-61
2. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S:
A "New" Antigen in Leukemia Sera
JAMA 191(1965):541-46
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ:
Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia
Ann Intern Med 64(1966):328-40
4. Bodey GP, Rodriguez V, Mc Credie KB, Freireich EJ:
Neutropenia and Infection Following Cancer Chemotherapy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1(1976):301-04
5. Borella L, Webster RG:
The Immunosuppressive Effects of Long-Term Combination Chemotherapy in Children with Acute Leukemia in Remission
Cancer Res 31(1971):420-26
6. Breitfeld V, Hashida Y, Sherman FE, Odagiri K, Yunis EJ:
Fatal Measles Infection in Children with Leukemia
Lab Invest 28(1973):279-91
7. Elsner E:
Infektionen mit Viren der Herpesgruppe bei Kindern mit malignen Erkrankungen unter immunsuppressiver Behandlung. Serologische Untersuchungen und klinische Beobachtungen
München, Med. Dissertation aus der Kinderklinik der Universität (1980)

8. Enders-Ruckle G:
Seroepidemiology of Rubella and Reinfection
Amer J Dis Child 118(1969):139-42
9. Feld R, Bodey GP, Rodriguez V, Luna M:
Causes of Death in Patients with Malignant Lymphoma
Amer J Med Sci 268(1974):97-106
10. Feldman S, Webster RG, Sugg M:
Influenza in Children and Young Adults with Cancer (20 Cases)
Cancer 39(1977):350-53
11. Freeman AI, Pantazopoulos N, De Castro L, Sinks LF:
Infections in Children with Acute Leukemia
Med Pediatr Oncol 1(1975):167-73
12. Grumbach A, Bonin O, Kikuth W:
Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger, Band 2
2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969
13. Heath RB:
Virus Infections in Patients with Malignant Disease
Postgrad Med J 45(1969):36-39
14. Heath RB, Fairley GH, Malpas JS:
Production of Antibodies against Viruses in Leukaemia and Related Diseases
Brit J Haematol 10(1964):365-70
15. Hersh EM, Bodey GP, Nies BA, Freireich EJ:
Causes of Death in Acute Leukemia (A Ten-Year Study of 414 Patients from 1954-63)
JAMA 193(1965):105-09
16. Horstmann DM, Liebhaber H, Le Bouvier GL, Rosenberg DA, Halstead SB:
Rubella: Reinfection of Vaccinated and Naturally Immune Persons Exposed in an Epidemic
New Engl J Med 283(1970):771-78

17. Horstmann DM, Pajot TG, Liebhaber H:
Epidemiology of Rubella
Amer J Dis Child 118(1969):133-36
18. Housworth J, Langmuir AD:
Excess Mortality From Epidemic Influenza 1957-66
Amer J Epidemiol 100(1974):40-48
19. Hughes WT:
Fatal Infections in Childhood Leukemia
Amer J Dis Child 122(1971):283-87
20. Hughes WT:
Infections During Continuous Complete Remission of Acute Lymphocytic Leukemia: During and After Anti-cancer Therapy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1(1976):305-07
21. Hughes WT, Smith DR:
Infection During Induction of Remission in Acute Lymphocytic Leukemia
Cancer 31(1973):1008-14
22. Iacuone JJ, Wong KY, Bove KE, Lampkin BC:
Acute Respiratory Illness in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia
J Pediatr 90(1977):915-19
23. Jones HE:
Immunosuppression and Fatal Measles
Lancet 2(1969):1255-56
24. Langenhuysen MMAC, Cazemier T, Houwen B, Brouwers TM, Halie MR, The TH, Nieweg HO:
Antibodies to Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus, and Australia Antigen in Hodgkin's Disease
Cancer 34(1974):262-67
25. Levine AS, Schimpff SC, Graw RG, Young RC:
Hematologic Malignancies and Other Marrow Failure States: Progress in the Management of Complicating

Infections
Semin Hematol 11(1974):141-202
26. Mayr AC, Nagel GA, Dick HJ, Pavlicek LP:
Grippeschutzimpfung bei Tumorpatienten?
Helv Med Acta 37(1974):395
27. Mc Beath S, Harnden DG:
Complement-Fixing Antivirus Antibodies in Patients with Leukemia
Blood 32(1968):231-35
28. Mc Kelvey E, Carbone PP:
Serum Immune Globulin Concentrations in Acute Leukemia During Intensive Chemotherapy
Cancer 18(1965):1292-96
29. Millian SJ, Miller DG, Schaeffer M:
Viral Complement-Fixing Antibody in Patients with Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Reticulum Cell Sarcoma and Chronic Lymphatic Leukemia
Cancer 18(1965):674-78
30. Mirsky HS, Cuttner J:
Fungal Infection in Acute Leukemia
Cancer 30(1972):348-52
31. Mitus A, Enders JF, Craig JM, Holloway A:
Persistence of Measles Virus and Depression of Antibody Formation in Patients with Giant-Cell Pneumonia after Measles
New Engl J Med 261(1959):882-89
32. Migro N, Benso L, Brunet MR, Iudicello P:
Haemagglutination-Inhibiting Anti-Rubella Antibodies in Infancy
Helv Paediatr Acta 25(1970):35-39
33. Palva IP, Taunio V:
Australia Antigen in Patients with Leukaemia in Finland

Lancet 2(1971):1159-60

34. Robbins KM, Gribetz I, Strauss L, Leonidas JC, Sanders M:
Pneumonitis in Acute Lymphatic Leukemia During Methotrexate Therapy
J Pediatr 82(1973):84-88

35. Sickles EA, Young VM, Greene WH, Wiernik PH:
Pneumonia in Acute Leukemia
Ann Intern Med 79(1973):528-34

36. Silver RT:
Infections, Fever and Host Resistance in Neoplastic Diseases
J Chron Dis 16(1963):677-701

37. Simone JV, Holland E, Johnson W:
Fatalities During Remission of Childhood Leukemia
Blood 39(1972):759-70

38. Singer C, Kaplan MH, Armstrong D:
Bacteremia and Fungemia Complicating Neoplastic Disease
Amer J Med 62(1977):731-42

39. Sprecher-Goldberger S, Thiry L, Lefèbvre N, Dekegel D, de Halleux F:
Complement-Fixation Antibodies to Adenovirus-Associated Viruses, Adenoviruses, Cytomegaloviruses, and Herpes simplex Viruses in Patients with Tumors and in Control Individuals
Amer J Epidemiol 94(1971):351-58

40. Sutnick AI, Levine PH, London WT, Blumberg BS:
Frequency of Australia Antigen in Patients with Leukaemia in Different Countries
Lancet 1(1971):1200-02

41. Sutnick AI, London WT, Blumberg BS, Yankee RA, Gerstley BJS, Millman I:

Australia Antigen (A Hepatitis-Associated Antigen) in Leukemia
J Natn Cancer Inst 44(1970):1241-49

42. Wolk JA, Stuart MJ, Stockman JA, Oski FA: Neutropenia, Fever, and Infection in Children with Acute Lymphocytic Leukemia
Amer J Dis Child 131(1977):157-58

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Peller für die freundliche Unterstützung und Förderung dieser Arbeit und Herrn Prof. Goetz für seine Hilfe bei der Planung und Durchführung der Untersuchungen.

Dankbar erwähnen möchte ich auch die Ärzte der onkologischen Abteilung für die Betreuung der klinischen Untersuchungen.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Assistentinnen des Viruslabors der Kinderklinik für Rat und Arbeitseinsatz, mit denen sie zur Erstellung der serologischen Ergebnisse beigetragen haben.

Lebenslauf

Am 16. Februar 1955 wurde ich als Tochter des Gerichtsassessors Josef Klotz und seiner Ehefrau Maria, geb. Schmid, in München geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule am Dom-Pedro-Platz in München-Neuhausen und anschließend von 1965 bis 1974 das Maria-Ward-Gymnasium in München-Nymphenburg, wo ich 1974 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1974/75 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität das Studium der Humanmedizin auf. Am 27. August 1976 bestand ich das Physikum, am 26. August 1977 das erste, am 14. März 1980 das zweite Staatsexamen.

Seit April 1980 befinde ich mich im dritten klinischen Studienabschnitt.